

La planaire : un ver immortel pour élucider la réponse immunitaire de l'homme

Cédric Torre, Éric Ghigo

CNRS UMR 7278, IRD198, Inserm U1095,
Aix-Marseille université, URMITE, faculté de médecine,
27, boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05,
France.
eric.ghigo@univ-amu.fr

> Les microbes (parasites, virus, bactéries) ont une distribution mondiale ; de ce fait, tous les animaux vertébrés et invertébrés y sont exposés. Certains de ces microbes sont inoffensifs, d'autres sont des agents pathogènes ; il faut donc aux animaux un système de protection (le système immunitaire) pour lutter contre les agents infectieux et survivre. La connaissance et la compréhension des interactions entre les microbes et leurs hôtes sont d'un intérêt médical considérable. L'utilisation des organismes modèles invertébrés comme la mouche *Drosophila melanogaster* ou le nématode *Caenorhabditis elegans*, a conduit à des découvertes importantes dans le domaine des interactions hôte-pathogène [1, 2]. Ces organismes ont été choisis pour la connaissance de leurs génomes, la possibilité d'y invalider ou d'y surexprimer certains gènes, ainsi que pour leur temps de génération court et leur facilité d'utilisation. Cependant, une des caractéristiques de ces organismes est qu'ils sont sensibles à de nombreux agents pathogènes pour l'homme. Il paraît logique de penser qu'un organisme qui a développé une résistance élevée vis-à-vis d'agents pathogènes humains pourrait aider à une meilleure connaissance de la réponse immunitaire de l'homme ; c'est le cas de la planaire, comme le démontrent nos travaux, publiés récemment dans le journal *Cell Host and Microbe* [3].

La planaire

Les planaires sont des vers plats aquatiques non parasitaires appartenant au

phylum des Plathelminthes, connus pour leur extraordinaire capacité à régénérer n'importe quelle partie endommagée de leur corps. Cette capacité va encore plus loin puisque les planaires peuvent reformer une nouvelle tête après décapitation, et même un ver entier à partir de n'importe quel fragment de leur corps [4]. Thomas Morgan avait démontré en 1898 que chaque fragment issu d'une planaire découpée en 276 morceaux donnait naissance par régénération à une nouvelle planaire [5]. Il est maintenant établi que ce processus de régénération requiert une population de cellules appelées « néoblastes » qui sont des cellules souches pluripotentes adultes [6]. Ces néoblastes vont assurer la régénération de n'importe quel tissu ou organe de la planaire. Avec la découverte de l'ARN interférence et les avancées en matière de séquençage du génome, les planaires des espèces *Schmidtea mediterranea* et *Dugesia japonica* ont prouvé qu'elles représentaient de puissants systèmes d'étude des mécanismes complexes de la régénération tissulaire et du rôle des cellules souches dans la réponse mise en place lors d'une lésion [7, 8].

La réponse immunitaire de la planaire

Jusqu'à aujourd'hui, tous les travaux de recherche chez la planaire se sont concentrés sur l'analyse des mécanismes de régénération, cependant aucun travail n'avait cherché à définir sa réponse immunitaire. L'étude de cette réponse peut s'avérer contributive, puisque ce ver est en contact permanent avec des bactéries. En effet, dans la nature, les planaires sont des prédateurs et des

charognards, se nourrissant de larves de moustiques et de détritiques, ce qui requiert une tolérance importante face à une grande diversité et une grande quantité de microbes ingérés par inadvertance.

Pour la première fois, la réponse immunitaire de la planaire, plus précisément de l'espèce *D. japonica* a été étudiée, et le modèle planaire établi comme système d'analyse des interactions hôte-pathogène [3]. Les planaires ont été inoculées avec des bactéries pathogènes pour l'homme et les organismes modèles classiques comme le nématode et la drosophile, telles que *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* ou encore *Legionella pneumophila* (16 souches de ces pathogènes testées). Il s'est avéré que la planaire était capable de résister à l'infection par ces bactéries, même avec des inoculum élevés. Une fois ingérées, les bactéries se localisent dans les cellules phagocytaires, dans de larges vacuoles au sein du système gastro-vasculaire de la planaire. Après une semaine, les bactéries sont totalement éliminées du ver, quelle que soit leur virulence. La planaire est donc très résistante à l'infection bactérienne, contrairement à l'homme et aux autres organismes modèles. Afin de caractériser la réponse immunitaire de la planaire, nous avons déterminé le profil d'expression génique, par séquençage des ARN lors de l'infection par *S. aureus* et *L. pneumophila*, ce qui a permis d'identifier un grand nombre de gènes surexprimés lors de l'infection. Dix pour cent d'entre eux ont été invalidés lors d'un criblage par ARN interférence, ce

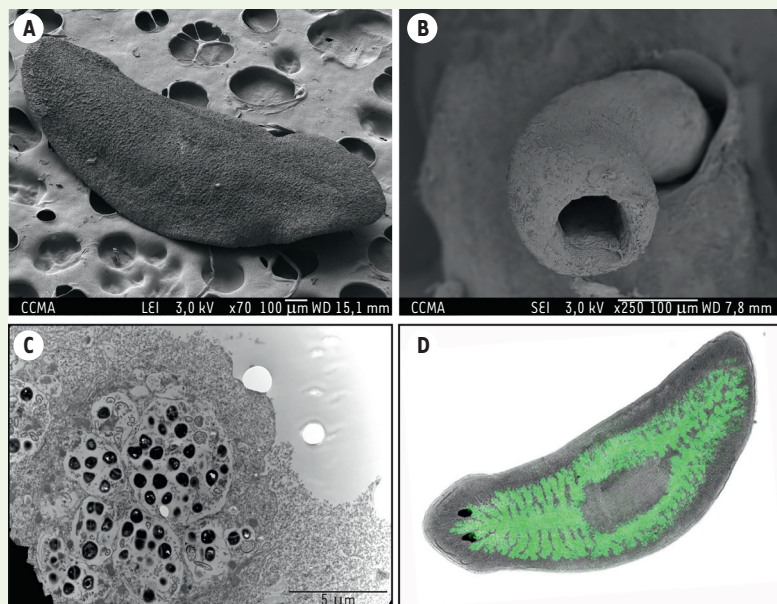


Figure 1. La planaire : un modèle d'étude des interactions hôte-pathogène. **A.** La planaire de l'espèce *D. japonica* observée en microscopie électronique à balayage. **B.** Pharynx de la planaire. **C.** Planaire infectée par la bactérie *L. pneumophila* marquée au FITC (vert). **D.** Cellules de la planaire infectées par *S. aureus* observées en microscopie électronique à transmission.

qui a permis d'identifier 18 gènes requis pour la clairance bactérienne. Huit de ces 18 gènes sont requis pour que s'exprime une résistance à l'infection par les bactéries à Gram négatif, Gram positif ou par les mycobactéries. Parmi ces 18 gènes, 3 ont des orthologues chez les mammifères et plus particulièrement chez l'homme : ils codent pour la phosphatase DUSP19 (*dual specificity protein phosphatase 19*), le modulateur de la voie de signalisation de l'insuline PAQR3 (*progesterin and adipoQ receptor family member III*), et MORN2 (*membrane occupation and recognition nexus 2*).

De la planaire à l'homme

Le gène *MORN2* s'est avéré être le plus intéressant à étudier pour plusieurs raisons : (1) il a été perdu au cours de l'évolution par les lignées menant à la drosophile *D. melanogaster* et au nématode *C. elegans* ; (2) l'analyse des transcritomes publiquement accessibles révèle que *MORN2* est très fortement exprimé

dans les cellules immunitaires humaines (macrophages, monocytes, lymphocytes, cellules *natural killer*), mais aussi par les cellules qui sont les premières à rencontrer les microbes, comme les cellules épithéliales trachéales, nasales et pulmonaires ; (3) il n'y a aucune information sur le rôle fonctionnel de *MORN2*. Le gène *MORN2* a été surexprimé dans des macrophages humains infectés par *L. pneumophila*, *S. aureus* ou *M. tuberculosis*. Les macrophages humains deviennent alors capables d'éliminer ces bactéries. *A contrario*, et de façon très intéressante, dans les macrophages invalidés pour *MORN2*, les bactéries se multiplient. Des expériences de biologie cellulaire et de biochimie révèlent que *MORN2* agit probablement en induisant la phagocytose dépendante de LC3 (*LC3-associated phagocytosis* ou LAP), une protéine de l'autophagie qui potentialise la destruction des bactéries internalisées dans un phagolysosome [9, 10]. Il est intéressant de noter que la surexpression de *MORN2* issue de la

planaire dans les macrophages humains réduit la survie des agents pathogènes testés, suggérant une origine ancienne du mécanisme de la phagocytose associée à LC3.

Conclusion et perspectives

Ce travail démontre que la planaire, du fait de sa haute résistance aux agents pathogènes pour l'homme, est un bon modèle pour l'étude et la compréhension de l'évolution de la réponse immune humaine. Les molécules identifiées pourraient être de nouvelles cibles thérapeutiques dans la lutte contre la tuberculose, la légionellose ou le staphylocoque doré. Par ailleurs, ce travail démontre que l'approfondissement de nos connaissances des systèmes biologiques passe par la recherche et l'exploitation de modèles atypiques. ♦

Planaria: an immortal worm to clarify human immune response

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par le CNRS (PEPS 2010 E. Ghigo).

RÉFÉRENCES

1. Lemaitre B, Hoffmann J. The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Immunol* 2007 ; 25 : 697-743.
2. Irazoqui JE, Urbach JM, Ausubel FM. Evolution of host innate defence: insights from *Caenorhabditis elegans* and primitive invertebrates. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 47-58.
3. Abnave P, Mottola G, Gimenez G, et al. Screening in planarians identifies MORN2 as a key component in LC3-associated phagocytosis and resistance to bacterial infection. *Cell Host Microbe* 2014 ; 16 : 338-50.
4. Elliott SA, Sanchez Alvarado A. The history and enduring contributions of planarians to the study of animal regeneration. *Wiley Interdisciplinary Reviews* 2012 ; 2 : 301-26.
5. Morgan TH. Experimental studies of the regeneration of *Planaria maculata*. *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen* 1898 ; 7 : 364-97.
6. Wagner DE, Wang IE, Reddien PW. Clonogenic neoblasts are pluripotent adult stem cells that underlie planarian regeneration. *Science* 2011 ; 332 : 811-6.
7. Sanchez Alvarado A, Newmark PA, Robb SM, Juste R. The *Schmidtea mediterranea* database as a molecular resource for studying platyhelminthes, stem cells and regeneration. *Development* 2002 ; 129 : 5659-65.

RÉFÉRENCES

- Rink JC. Stem cell systems and regeneration in planaria. *Dev Genes Evol* 2013 ; 223 : 67-84.
- Martinez J, Almendinger J, Oberst A, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 alpha (LC3)-associated phagocytosis is required for the efficient clearance of dead cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 17396-401.
- Joubert PE, Pombo Grégoire I, Meiffren G, et al. Autophagie et pathogènes « Bon appétit Messieurs ! ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 41-7.

NOUVELLE

Rôle clé des Treg CD8⁺ spécifiques d'un allopeptide en transplantation

Élodie Picarda, Jason Ossart, Séverine Bézie, Carole Guillonneau

La transplantation d'organes

À l'heure actuelle, la transplantation d'organe chez l'homme reste la meilleure stratégie thérapeutique en cas de défaillance terminale d'un organe (cœur, foie, rein, poumon, etc.). La prise conjointe de traitements immunosuppresseurs est indispensable pour éviter le rejet du greffon, perçu comme un élément étranger n'appartenant pas au « soi ». Cependant, ces drogues non spécifiques ont des effets secondaires souvent graves, troubles métaboliques, infections ou cancers. De plus, elles ne permettent pas d'enrayer la survenue du rejet chronique à long terme. Face à ces deux problèmes majeurs, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes plus spécifiques du greffon est devenu une nécessité.

Les Treg : arbitres du système immunitaire

Les mécanismes immunologiques du rejet de greffe impliquent de nombreuses cellules et molécules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T effecteurs (Teff). L'action délétère de ces cellules peut être contrebalancée par des lymphocytes T dits « régulateurs » (Treg), capables de moduler les réponses immunitaires. Via leur TCR (*T cell receptor*), les Treg reconnaissent

spécifiquement des alloantigènes du donneur, présentés sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), puis ils s'activent et inhibent les réponses allo-immunes. Au cours des deux dernières décennies, de nombreux types de Treg ont été identifiés, incluant les Treg CD4⁺, mais aussi CD8⁺, ces derniers suscitant un intérêt croissant. On distingue trois sous-types de Treg : les cellules dérivées du thymus (tTreg), représentant 5 à 10 % du répertoire des lymphocytes T CD4⁺, les Treg générés *in vitro* (iTreg) et les Treg induits *in vivo* en périphérie (pTreg) [1]. Les Treg CD8⁺ jouent un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie immune, et ils sont impliqués dans le contrôle d'un large panel de réponses immunes telles que l'immunité intestinale, l'auto-immunité, le privilège immun de l'œil¹, la tolérance orale aux antigènes alimentaires, ainsi que le rejet de greffe [2, 3].

¹ Dans certains organes, moelle épinière, œil et cerveau, l'accès des cellules du système immunitaire est très contrôlé, faisant de ces organes des sites « immuns privilégiés ». Ces organes sont de ce fait à l'abri d'une réponse immunitaire potentiellement délétère.

Inserm UMR1064 - centre de recherche en transplantation et immunologie - ITUN, centre hospitalier universitaire de Nantes, faculté de médecine, université de Nantes, 30, boulevard Jean Monnet, 44093, Nantes Cedex 01, France. carole.guillonneau@univ-nantes.fr

Les Treg CD8⁺CD45RC^{low} en transplantation : rôle et mécanismes d'action

Des études phénotypiques et fonctionnelles récentes ont permis de distinguer plusieurs sous-populations de Treg CD8⁺ chez la souris, le rat et l'Homme. Une population en particulier, les Treg naturels (naïfs) de type CD8⁺CD45RC^{low} a été identifiée chez le rat en 2004 [6]. Dans un modèle d'allogreffe cardiaque incompatible chez le rat, nous avons montré pour la première fois que le blocage de la voie de costimulation CD40/CD40L² (via un adénovirus codant pour la molécule CD40lg empêchant l'interaction ligand-récepteur) induit une survie indéfinie de l'allogreffe. Le mécanisme met en jeu la génération *in vivo* de Treg CD8⁺CD45RC^{low} spécifiques d'antigènes du donneur (αTreg CD8⁺CD45RC^{low}) et dont le répertoire est biaisé en faveur de l'expression de la chaîne Vβ11 du TCR [4, 5]. Contrairement aux Treg naïfs, les αTreg CD8⁺CD45RC^{low} sont capables de transférer la tolérance à des receveurs secondaires naïfs. Nous avons décrit

² CD40 est un membre de la superfamille des récepteurs du TNF. Il est exprimé à la surface des lymphocytes B et des CPA. CD40 interagit avec son ligand, CD40L (CD154), exprimé sélectivement à la surface des lymphocytes T activés, et cette interaction est indispensable à la coopération entre lymphocytes B et lymphocytes T.